

La influencia del estrés maternal durante el embarazo sobre la gravedad de los Trastornos del Espectro Autista (TEA)

Alumna: Arianna K. Xavier De Sousa

Tutora IISGM: Alicia García Alcón

Curso Académico: 2019 - 2020

Convocatoria de julio



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón



cibersam
Centro de Investigación Biomédica En Red
de Salud Mental

Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente, Instituto de Psiquiatría y Salud Mental. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM). CIBER del área de Salud Mental (CIBERSAM).

Certificado visto bueno del tutor



**Hospital General Universitario
Gregorio Marañón**



Estimados responsables,

Les remito este escrito para trasladar, como tutora, mi autorización positiva a la defensa del Trabajo de Fin de Máster del alumno Arianna K. Xavier De Sousa titulado: “La influencia del estrés maternal durante el embarazo sobre la gravedad de los Trastornos del Espectro Autista (TEA)”, el cual pertenece y cumple los requisitos requeridos del Máster Universitario en Iniciación a la Investigación en Salud Mental del CIBERSAM.

Fdo:

Alicia García Alcón

Tutora Trabajo Fin Máster

Psicóloga investigador colaborador

IISGM – Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Agradecimientos

Quisiera agradecer a aquellas personas que han jugado un papel fundamental en mi vida personal, académica y laboral principalmente en los últimos dos años, sin ellas no sería posible finalizar mi trabajo.

A mi familia: mi marido Álvaro, Álvaro y Alicia (hijos), sois mi fortaleza y mi eterna inspiración.

A mi padre, quien siempre me mostró el valor del trabajo minucioso, el sacrificio y a mi madre que transmitió el valor de la resiliencia y el sentido del buen humor.

A la Universidad de Cantabria a través de la Coordinadora del Máster Prof^a Dra. María Elena Castro Fernández que desde de inicio del curso demostró ser una profesional cercana, humana y motivadora.

A todos los Docentes del Máster Salud Mental que me aportaron tantos conocimientos, debates, infinitas horas delante del ordenador y que seguro llevo una sensación del aprendizaje de manera única y especial.

Al Dr. Celso Arango, Dra. Covadonga Martínez Díaz-Caneja y Dra. Mara Parellada, los primeros por hacer posible mi estancia en su laboratorio y a Dra. Mara por su generosidad de poder participar como coautora en un evento sobre Autismo.

A mi Tutora del TFM, Dra. Alicia García Alcón por sus infinitas horas de correcciones, sus aportaciones, sus comentarios y su ayuda que seguro sin ella no sería posible llegar hasta hoy.

A mis compañeros de trabajo turno Noche: Lorenzo, Mamen, Mar, Marian, Pepe, Vicki, Olga y Gloria; a mis excompañeros: José Luis y los enfermeros: Jesús, Leonor, además Dra. Moreno que durante los últimos 10 años de mi vida ha sido dedicado a los pacientes con discapacidad intelectual y que he podido aprender con ellos de una

manera tan sencilla: ver a través de sus ojos, hablar a través de sus miradas y sentir a través de su lenguaje corporal, como sus gestos y sus posturas.

Finalmente dejo algunas de las frases que más me gustan, la primera escuché de mis pacientes:

“Tenemos discapacidad, pero no somos tontos, nosotros solo queremos que nos entiendan, nosotros también tenemos nuestro corazoncito”.

“En la vida no hay nada que temer, solo comprender. Es hora de comprender más y temer menos”. Marie Curie, 1867-1934.

“No es la más fuerte ni la más inteligente de las especies la que sobrevive, sino la que mejor se adapta al cambio”. Charles Darwin, 1809-1882.

Índice

Resumen / Abstract.....	pág. 6
Introducción.....	pág. 9
Objetivos.....	pág. 13
Hipótesis.....	pág. 13
Material y Métodos.....	pág. 13
Resultados.....	pág. 20
Discusión de resultados.....	pág. 24
Conclusiones.....	pág. 30
Referencia Bibliográfica.....	pág. 31

Resumen:

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) son trastornos del neurodesarrollo que implican dificultades en la interacción y comunicación social, así como presentan conductas o intereses restringidos repetitivos. Numerosas evidencias respaldan el efecto de factores ambientales que pueden contribuir a un mayor riesgo para los TEA. Los problemas de salud mental materna se encuentran entre las morbilidades más comunes en el embarazo y el posparto, además el 25% de las mujeres experimentan estrés, depresión o ansiedad. Los datos de la literatura han establecido que el estrés durante el embarazo influye en un mayor riesgo de TEA. Nuestro objetivo es estudiar cómo este estrés durante el embarazo influye en la gravedad de la sintomatología de los TEA.

Métodos: 99 individuos con diagnóstico de TEA con edades comprendidas de los 3 a los 39 años se sometieron a una evaluación clínica y sociodemográfica para evaluar la gravedad de la sintomatología del TEA. También se evaluaron las características maternas durante el embarazo, como las condiciones obstétricas y las situaciones estresantes vividas. Se realizaron análisis bivariados y regresión lineal para evaluar la relación entre el estrés materno durante el embarazo y la gravedad de la sintomatología del TEA.

Resultados: El estrés durante el embarazo se relacionó positivamente con las complicaciones obstétricas prenatales ($r = 0.200$ $p = 0.048$). Tanto el estrés durante el embarazo como las complicaciones obstétricas prenatales fueron estadísticamente significativas relacionadas con los comportamientos estereotipados ($r = 0.244$ $p = 0.017$ y $r = 0.265$ $p = 0.001$ respectivamente). Apareció una tendencia hacia la significación estadística entre mayores niveles de estrés y mayores dificultades de interacción social recíproca ($r = 0.188$ $p = 0.066$).

Conclusiones: el estrés materno durante el embarazo parece estar relacionado con complicaciones obstétricas y con una mayor gravedad de TEA, concretamente con el área de conductas estereotipadas, así como a modo de tendencia estadística con las dificultades en interacción social recíproca.

Palabras clave: autismo, embarazo, estrés maternal, gravedad sintomatológica.

Abstract

Autism Spectrum Disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders, involving impediments in social interaction and communication and the presence of restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities. Compelling evidence supports the effect of environmental factors that may contribute to increased risk of ASD. The maternal mental health problems are among the most common morbidities in pregnancy and postpartum with up to 25% of women experiencing stress, depression or anxiety. Literature data has established that stress during pregnancy influences the increased risk of ASD. Our objective is to study how this stress during pregnancy influences on the symptomatology severity of ASD.

Methods: 99 individuals with a diagnosis of ASD aged between 3 and 39 years underwent a clinical and sociodemographic evaluation to assess ASD symptomatology severity. Maternal characteristics during pregnancy were also assessed, such as obstetric conditions and lived stressful situations. Bivariate analyses and linear regression were performed to assess the relation between maternal stress during pregnancy and the ASD symptomatology severity.

Results: Stress during pregnancy relates positively to prenatal obstetric complications ($r=0.200$ $p=0.048$). Both stress during pregnancy and prenatal obstetric complications were statistically significant related to stereotyped behaviors ($r=0.244$ $p=0.017$ and $r=0.265$ $p=0.001$ respectively). A statistical tendency appeared between higher stress levels during pregnancy and more social interaction difficulties ($r=0.188$ $p=0.066$).

Conclusions: Maternal stress during pregnancy seems to be related with obstetric complications and both with increased ASD severity, concretely with the area of stereotyped behaviors and, as a tendency, with social interaction difficulties.

Keywords: autism, pregnancy, maternal stress, symptomatology severity.

Introducción

Los Trastornos del Espectro Autista (TEA) son un conjunto de trastornos del neurodesarrollo que implican dificultades en la interacción social y comunicación, así como presentan conductas o intereses restringidos o repetitivos¹.

La concepción del autismo ha cambiado significativamente en el transcurso de los últimos años gracias al avance en su investigación. La última versión de la clasificación internacional de trastornos mentales más importantes, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5)¹, reconoce estos progresos y conceptualiza el autismo como uno continuo con diferentes niveles y especificadores de gravedad, alejándose de la antigua conceptualización categórica de subtipos sin fundamentación científica ni correlato biológico. Las personas anteriormente diagnosticadas según el DSM-IV² de Trastorno Autista, Síndrome de Asperger o Trastorno Generalizado del Desarrollo no especificado, actualmente se les aplica el diagnóstico del TEA. En cambio, la otra clasificación internacional de los trastornos mentales, el International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10 (CIE- 10)³, mantiene la antigua clasificación.

Los trastornos del neurodesarrollo son un grupo de trastornos con etiología multifactorial, compleja y aun en parte desconocida⁴.

Según Parellada (2014)⁴ los principales hallazgos en la neurobiología del autismo se habrían hecho en diferentes ámbitos: a nivel genético, donde se ha observado que la tasa de autismo en la misma familia está en el rango de 10-18%, dándose en gemelos monocigóticos una concordancia alrededor de 60%; en el ámbito neuronal viéndose alteraciones en la función de proteínas codificadas en ciertos genes candidatos; a nivel neuropatológico y de estructura y función de diversas áreas cerebrales; en el sistema redox, reportándose un estrés oxidativo crónico, y en el sistema inmunológico, observándose un estado pro-inflamatorio; alteraciones en diversos biomarcadores

como en los niveles de oxitocina o de serotonina, entre otros; así como, la contribución de diversos factores ambientales como por ejemplo la exposición a drogas, virus o toxinas en períodos críticos del desarrollo.

La conjunción de todos estos hallazgos neurobiológicos sostiene la opinión de que el fenotipo del autismo es la expresión final de una desviación de conformación cerebral de inicio temprano con probable inicio en la primera mitad del embarazo en la mayoría de los casos. Sin embargo, la evidencia aún es irregular, y una teoría completa de los mecanismos clave que van de la causa al resultado aún es limitada⁴.

En las últimas décadas se ha desarrollado un enfoque de investigación basado en los “Orígenes evolutivos de la salud y la enfermedad” (DOHaD)⁷, que hipotetiza cómo las diferentes condiciones maternas extra e intrauterinas afectan al desarrollo del feto a largo plazo, aumentando así el reconocimiento del embarazo como un importante periodo de organización y desarrollo del feto y la mujer. De esta manera, moderadas por genotipos maternos y fetales, la exposición a diferentes variables ambientales, tales como al humo de tabaco, fármacos antidepresivos o déficit de ácido fólico, podrían afectar a su desarrollo^{8,9}.

Numerosos estudios identificaron una mayor prevalencia de factores de riesgo prenatal, perinatal y postnatal en sujetos con TEA frente a grupos de sujetos control^{57, 58, 59, 60, 61, 62}, así como frente a sus hermanos no afectados¹⁰, tales como infección prenatal del tracto urinario, sufrimiento fetal agudo, trabajo de parto difícil e infección respiratoria. Estos últimos, no observaron en su muestra una correlación entre la gravedad TEA y los diferentes factores. Sin embargo, otros estudios sí que han reportado que algunos de estos factores ambientales, obstétricos y/o parentales pueden influir en la sintomatología o gravedad del autismo: variables obstétricas como la hipertensión o la preeclampsia, entre otras, se asociaban con mayores dificultades de comunicación y/o mayor presencia de conductas repetitivas en los sujetos con TEA¹¹.

Sabemos que varias líneas de investigación convergen y confirman que la **exposición prenatal a eventos estresantes** de la vida puede influir negativamente en el desarrollo del cerebro fetal, relacionándose con factores prenatales, perinatales y postnatales, así como asociarse con un riesgo significativamente mayor de TEA u otros trastornos, como la esquizofrenia y la depresión. También se ha asociado a otras condiciones que se pueden darse en sujetos con TEA, como déficits de aprendizaje, trastornos convulsivos, complicaciones perinatales, anomalías inmunológicas y neuro inflamatorias, y baja tolerancia postnatal al estrés^{5, 6}.

Históricamente, el enfoque principal en salud mental perinatal se ha centrado en los efectos adversos de la depresión posparto. Sin embargo, la evidencia epidemiológica de las tasas de ansiedad prenatal y depresión son similares o mayores que las tasas postnatales. Se ha reportado que hasta un 25% de las mujeres experimentan estrés, ansiedad o depresión durante el embarazo y/o periodo posparto asociándose en hasta un 50-70% a un aumento en el riesgo de complicaciones neonatales tempranas como parto prematuro o dificultades en el desarrollo temprano de sus hijos, como en el apego materno-infantil⁶. En esta línea, trabajos más recientes han proporcionado evidencia convincente sobre la asociación entre el estrés materno prenatal y resultados a largo plazo tales como dificultades educativas, conductuales y psicológicas¹². En otro estudio reciente⁵ identificaron que los hijos de mujeres con síntomas de depresión subclínica desde el embarazo hasta los 4 años, así como de mujeres con alta sintomatología de depresión en este período tuvieron tasas significativamente más altas de dificultades emocionales y de comportamiento (19,1% y 23,9%, respectivamente) en comparación con los niños de mujeres con síntomas mínimos (7.0%). En diferentes metaanálisis y revisiones, se han confirmado asociaciones predictivas bidireccionales entre estrés y malestar psíquico parental y los problemas emocionales y conductuales en niños con TEA^{40, 41}. Otros autores encuentran esta misma asociación con estrés materno prenatal, incluso después de

controlar la ansiedad materna postnatal, las complicaciones obstétricas y la desventaja psicosocial familiar⁶⁸.

A pesar de que algunos estudios han demostrado que el malestar psicológico materno durante el embarazo influye negativamente en el desarrollo de los niños pequeños, estos son escasos y no concluyentes, haciendo falta nuevos estudios y revisiones sistemáticas más rigurosas de estas evidencias.

Del mismo modo, aun con la reciente consolidación y rápido crecimiento del campo de la investigación en DOHaD⁷, precisamente cómo el estrés prenatal puede alterar las trayectorias de desarrollo no se entiende bien. Otros autores desean que con la investigación sobre el estrés prenatal y sus efectos en el desarrollo se pueda aumentar nuestra comprensión sobre los mecanismos vitales y las vías por las cuales la variación en el ambiente prenatal puede tener una influencia persistente en la organización del desarrollo y consecuente resultados en el desarrollo de los sujetos⁶.

El periodo del embarazo se considera un período crítico para el desarrollo neurológico del niño. Según Kingston (2015)⁶⁴ es un período de aumento de sensibilidad a los mecanismos epigenéticos porque el cerebro está experimentando una rápida proliferación neuronal y sináptica, la mielinización y el desarrollo del hipocampo, contribuyendo para su diferenciación^{56, 63}.

Los resultados científicos más concluyentes defienden que la alteración neurofisiológica puede resultar de una mayor exposición fetal al cortisol como también aumento de serotonina a través de una placenta deteriorada. Las citoquinas también fueron relacionadas con el aumento del estrés⁶⁹. La evidencia apoya una fuerte influencia epigenética involucrando la interacción entre la biología prenatal y el medio ambiente postnatal^{70,71}. De hecho, un estudio reciente reportó la primera evidencia humana que relaciona el estrés prenatal con cambios epigenéticos a largo plazo en la forma de metilación del ADN en niños de 8 años⁷².

Objetivos

Nuestro objetivo es estudiar de forma exploratoria cómo el estrés durante el embarazo influye en la gravedad de la sintomatología de los TEA.

Hipótesis

Estaremos considerando la siguiente hipótesis: el estrés materno durante el embarazo se relacionará con mayor gravedad de sintomatología TEA.

Material y Métodos

Para contextualizar y fundamentar el estudio y su desarrollo, se realizó una búsqueda bibliográfica avanzada en PubMed utilizando palabras claves como: autism, pregnancy, stress, obstetric y severity.

Ese trabajo tiene las características de ser un estudio observacional de asociación, retrospectivo respecto a la obtención de información obstétrica y del desarrollo evolutivo, pero transversal en cuanto a la caracterización de la sintomatología actual de los pacientes.

Los criterios de inclusión de pacientes en el estudio fueron: (a) tener un diagnóstico de TEA según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV y DSM-V; (b) edad superior a 3 años; (c) español como lengua materna; (d) que los progenitores o representantes legales de los participantes dieran su consentimiento para la participación en el estudio tras ser informados de forma verbal y escrita sobre las condiciones del mismo.

Todos los procedimientos llevados a cabo en el estudio fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón conforme a la actual legislación vigente.

Toda la información recogida fue codificada para respetar la confidencialidad de los sujetos.

Se recogió **información sociodemográfica y clínica** a través de entrevistas semiestructuradas con los progenitores, así como se realizaron evaluaciones a través de pruebas estandarizados para obtener información clínica, la gravedad sintomatológica TEA, así como indicadores cognitivos y lingüísticos.

La **variable independiente principal** incluida en nuestro estudio y seleccionada de acuerdo con nuestra hipótesis es el estrés maternal durante el embarazo. Adicionalmente, hemos incluido otras dos variables independientes, cantidad de complicaciones obstétricas prenatales y perinatales, para evaluar su posible efecto tanto sobre la variable independiente principal como sobre las variables dependientes.

Las **variables dependientes** que seleccionamos en este estudio sobre las que queremos observar la influencia de los potenciales factores de riesgo fueron los niveles de gravedad de la sintomatología TEA, el desempeño cognitivo, y el nivel lingüístico.

Se describen a continuación las pruebas que se utilizaron para evaluar tanto las variables independientes como las dependientes.

Para evaluar las complicaciones obstétricas y estrés materno durante el embarazo, se utilizaron las siguientes escalas:

La evaluación de las variables obstétricas se llevó a cabo a través de un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) basado en el cuestionario ELEAT (The Early Life Exposures Assessment Tool)¹⁴. Se creó una adaptación de dicho cuestionario donde se combina la **escala de valoración de complicaciones obstétricas LEWIS-MURRAY**¹⁵ con otras condiciones obstétricas, como son consumo de tóxicos, fármacos, padecimiento de enfermedades típicas del embarazo y de infecciones, entre otras, durante el

embarazo. Para los análisis estadísticos, se crearon dos variables cuantitativas donde se evaluaron las complicaciones obstétricas de forma acumulada, separándolos en función de si eran perinatales o prenatales.

La escala de Reajuste Social (SRRS, por sus siglas en inglés) de Holmes y Rahe (1967)¹⁶ se utiliza para medir la magnitud de estrés que ha experimentado una persona durante un periodo concreto. La escala comprende un listado de eventos vitales que, con base en su experiencia clínica, Holmes y Rahe identificaron como acontecimientos estresantes que preceden una enfermedad y que requieren de un reajuste por parte de las personas. Para cuantificar el grado de reajuste que cada evento requiere, utilizaron una variante del método de estimación de la magnitud (cf. Stevens, 1966). Al promedio de los puntajes asignados divididos entre 10, les llamaron Unidad de Cambio de Vida (o puntajes ICU, por sus siglas en inglés). La suma de los puntajes ICU indica la magnitud de estrés vital experimentado por una persona.

Para el diagnóstico y caracterización de la sintomatología TEA, así como la gravedad de dichos síntomas nucleares, se utilizaron las siguientes escalas:

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V)¹ es el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association, APA). Contiene descripciones, síntomas y otros criterios para diagnosticar trastornos mentales, permitiendo establecer claramente los criterios que los definen y ayudando a asegurar que el diagnóstico sea preciso y consistente. En general, el DSM es el sistema de clasificación de trastornos mentales con mayor aceptación, tanto para el diagnóstico clínico como para la investigación y la docencia y es importante tener presente que siempre debe ser utilizado por personas con experiencia clínica, ya que se usa como una guía que debe ser acompañada de juicio clínico además de los conocimientos profesionales y criterios éticos necesarios.

Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo - 2 (ADOS-2)¹⁷ es una evaluación estandarizada y semiestructurada de la comunicación, la interacción social y el juego o el uso imaginativo de materiales para personas con sospecha de tener un trastorno del espectro autista. La escala está estructurada en cinco módulos, cada uno destinado a personas con una edad cronológica y un nivel de lenguaje determinado, desde niños a partir de los 12 meses a adultos, desde aquellos sin habla a aquellos con un habla fluida. Cada uno de los módulos está compuesto por un conjunto de actividades que proporcionan contextos estandarizados donde el evaluador puede observar o no la presencia de ciertos comportamientos sociales y comunicativos relevantes para el diagnóstico del TEA. La **ADOS Calibrated Severity Score (CSS)**^{18,}¹⁹, es la medida de gravedad estandarizada que se obtiene desde las puntuaciones totales del ADOS-2. Se creó para facilitar la comparación de la gravedad de la sintomatología TEA intrasujeto a lo largo del tiempo e intersujeto. Tiene en cuenta la edad y el nivel de lenguaje y parte de las puntuaciones totales del ADOS. Investigaciones encontraron que, en comparación con la puntuación total de ADOS, la CSS estaba menos influenciada por factores como las habilidades cognitivas y del lenguaje.

Entrevista para el Diagnóstico del Autismo - Revisada (ADI-R)²⁰ es una entrevista clínica que permite una evaluación profunda de sujetos con sospechas de autismo o algún Trastorno del Espectro Autista (TEA). Se centra en las conductas que se dan raramente en las personas no afectadas. El entrevistador explora tres grandes áreas (lenguaje/comunicación, interacciones sociales recíprocas y conductas e intereses restringidos, repetitivos y estereotipados) a través de preguntas que se le hacen al progenitor o cuidador. La información recogida se codifica y se traslada a unos sencillos y útiles algoritmos que orientan el diagnóstico y la evaluación de la situación actual.

SCQ Cuestionario de Comunicación Social (SCQ)²¹, es un cuestionario a cumplimentar por padres o cuidadores en apenas 10 minutos. Esta prueba, previamente conocida como ASQ (Autism Screening Questionnaire), fue creada por los mismos autores del ADI-R y ADOS con el objetivo de servir de cribaje sobre la posible presencia de Trastornos del Espectro Autista. Proporciona una puntuación total y tres posibles puntuaciones adicionales (problemas de interacción social, dificultades de comunicación y conducta restringida, repetitiva y estereotipada). El cuestionario se presenta en dos formas: La forma A se refiere a toda la vida pasada del sujeto y la forma B se debe contestar a la vista de la conducta durante los últimos 3 meses.

Repetitive Behavior Scale-Revised (RBS-R)²⁷ es una escala que evalúa las conductas repetitivas mediante seis dimensiones distintas de comportamiento repetitivo en los individuos con trastornos del espectro autista y discapacidad: a) conducta estereotipada, b) autolesiva, c) compulsiva, d) ritualista, e) similitud y f) restringida. La valoración de la conducta repetitiva se realiza en base a las observaciones e interacciones durante el último mes; sin embargo, para poder obtener una información sobre el desarrollo del sujeto, en el contexto de este estudio se creó una adaptación donde se añadió una valoración del momento pasado en el que más acusada se dio la conducta.

Para evaluar la capacidad cognitiva o funcionamiento adaptativo se utilizaron las siguientes escalas:

Escalas Wechsler de Inteligencia para Adultos (WAIS-IV)²², **para Niños (WISC-IV)**²³, **para Preescolar y Primaria (WPPSI-IV)**²⁴ o **para sujetos no verbales (WNV-IV)**²⁵. Son escalas para valorar la inteligencia y aptitudes intelectuales en el ámbito clínico y psicopedagógico. Derivadas de la escala Wechsler-Bellevue, fueron elaboradas por David Wechsler. La necesidad de hacer comparables las puntuaciones obtenidas por sujetos de distintas edades, llevó a Wechsler a elaborar versiones

distintas de la escala Wechsler-Bellevue (ideada para adultos) que fueran aplicables a personas de diferentes edades, desde los 2 años y 6 meses, y posteriormente a personas sin lenguaje verbal. A través de ellas, se obtiene un perfil de puntuaciones escalares, un Cociente Intelectual (CI) total y cuatro índices: Comprensión Verbal, Razonamiento Perceptivo, Memoria de Trabajo y Velocidad de Procesamiento. Permite comparar el rendimiento en los distintos índices y pruebas, muchos puntos fuertes y débiles y realizar un análisis de procesamiento. La información obtenida mediante esta prueba es útil para evaluar dificultades de aprendizaje, funciones ejecutivas, lesiones cerebrales traumáticas, altas capacidades, discapacidad intelectual y otras alteraciones médicas y neurológicas.

Vineland Adaptive Behavior Scale-3 (Vineland-3)²⁶ proporciona una medida estandarizada de las habilidades personales y sociales de los sujetos necesarias en la vida diaria desde el nacimiento hasta la edad adulta. Su administración puede darse a través de una entrevista semiestructurada o en formato cuestionario. Se puede utilizar para evaluar poblaciones con necesidades especiales.

Para evaluar el nivel de lenguaje de los sujetos:

A través de una entrevista semiestructurada, se les preguntó a los progenitores por el nivel de lenguaje verbal que mostraban sus hijos en el momento de la evaluación, categorizándolo en ausencia de lenguaje verbal, palabras sueltas, frases simples o lenguaje fluido.

Análisis estadísticos:

En primer lugar se realizaron los análisis descriptivos de las variables sociodemográficas y clínicas de la muestra. Se proporcionan los porcentajes de las variables cualitativas estudiadas, y las medias y desviaciones estándar (DS) de las variables cuantitativas.

Se realizó un estudio de cumplimiento de distribución normal de las variables cuantitativas empleándose los test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk en función del número de sujetos del que se disponía de cada variable.

A continuación, y para poder contrastar nuestras hipótesis se realizaron análisis bivariados, para ello se emplearon los coeficientes de Pearson o Spearman, en función de si cumplían o no la distribución normal las variables cuantitativas; y en el caso de ser variables categóricas, de igual manera según cumpliesen o no la normalidad, se realizó el test T de Student o el test U de Mann-Whitney. Se consideraron significativas aquellas variables con un valor de p menor de 0,05.

Resultados:

Datos sociodemográficos y clínicos

Todos los datos sociodemográficos y clínicos se presentan en la Tabla 1. La muestra se compone de 99 individuos con diagnóstico de TEA con edades de entre 3 a 39 años, con una media de 16.95 DS 8.22 años de edad. El 88% de los sujetos son varones, y el 93% de etnia caucásica. Según criterios DSM-IV, el 55% de la muestra tiene un diagnóstico de Autismo, mientras que el 26% de Síndrome de Asperger. En torno al 7% de la muestra tiene un diagnóstico definitivo de epilepsia, y casi el 40% tuvo una regresión evolutiva. El 14% de la muestra no tiene nada de lenguaje, mientras que el 48% tiene lenguaje fluido; el resto utiliza palabras o frases simples para comunicarse. La muestra obtuvo unas puntuaciones de gravedad de sintomatología TEA de 7,7, con DS 1,7 en una escala del 1 al 10, según la CSS (Ados Calibrated Severity Score). En torno al 60% de la muestra tiene discapacidad intelectual, mostrando en global todos los sujetos una media de Cociente Intelectual de 68,95 y DS 29,68, al darse un rango bastante amplio de puntuaciones (entre 20 y 126 puntos). En torno al 60% de los sujetos muestra sintomatología sensorial (intereses sensoriales o hipo/hiperreactividad sensorial). En relación a las características obstétricas, la muestra se encuentra en valores medios respecto a peso al nacimiento y edad gestacional. En torno a un 30% de las madres requirió cesárea, presentó infecciones y/o tomó fármacos durante el embarazo. En un 12% de los casos se presentó diabetes gestacional. En torno al 50% de los casos reportó la utilización de oxitocina para inducir al parto. En cuanto a la cantidad de complicaciones obstétricas acumuladas que presentaron dichas madres, la media se torna en 2 prenatales (DS 1,38) y 1,5 perinatales (DS 1,16).

		Muestra (N)	frecuencias (%)	descriptivos (min, max, media y DS)			
		N=99	%	MÍN	MÁX	Rango (media)	DS
Aspectos sociodemográficos	Edad	99		3,17	39	16,95	8,22
	Sexo	mujer: 12	12,1				
		hombre: 87	87,9				
	Etnia	caucásica: 92	92,9				
		otros: 7	7				
	Nivel socioeconómico	alto: 37	39,4				
		medio-alto: 10	10,6				
		medio: 11	11,7				
medio-bajo: 18		19,1					
bajo: 18		19,1					
		Muestra (N)	frecuencias (%)	descriptivos (min, max, media y DS)			
		N=99	%	MÍN	MÁX	Rango (media)	DS
Diagnóstico TEA	DSM IV	trastorno autista: 54	55,1				
		trastorno autista atípico: 2	2				
		trastorno Asperger: 26	26,5				
		trastorno generalizado del desarrollo especificado: 16	16,3				
		Muestra (N)	frecuencias (%)	descriptivos (min, max, media y DS)			
		N=99	%	MÍN	MÁX	Rango (media)	DS
Hitos Desarrollo	Edad de los primeros pasos sin apoyos (en meses)	95		10	48	15,66	5,02
	Retraso en la adquisición de la marcha	no: 81	81,8				
		si: 18	18,2				
	Edad primeras palabras (en meses)	80		6	96	28,75	18,41
	Retraso en la adquisición de las primeras palabras (después de 2 años)	no: 48	49,5				
		si: 49	50,5				
	Nivel del lenguaje	sin lenguaje: 14	14,3				
		palabras sueltas: 15	15,3				
		frases simples: 22	22,4				
		lenguaje fluido: 47	48				
	Regresión evolutiva	no: 60	61,9				
		si: 37	38,1				
	Epilepsia	no: 83	84,7				
		si:7	7,1				
		probable: 8	8,2				

		Muestra (N)	frecuencias (%)	descriptivos (min, max, media y DS)			
		N=99	%	MÍN	MÁX	Rango (media)	DS
Sintomatología TEA y gravedad	ADI A: Interacción Social Recíproca	97		2	30	22,45	5,84
	ADI B: Comunicación en sujetos verbales	74		2	25	17,49	5,46
	ADI B: Comunicación en sujetos no verbales	25		6	14	11,76	2,82
	ADI C: Comportamiento restrictivo, estereotipado y repetitivo	96		1	13	6,50	2,66
	ADOS Calibrated Severity Score	89		4	10	7,73	1,73
	SCQ Puntuacion total	82		6	34	23,77	6,095
	RBS Actual Puntuación Total	94		1	96	25,79	16,56
	DSM-V 4. Hiper o hipo reactividad sensorial o interés inusual en aspectos de entorno	no: 36	38,3				
		si: 58	61,7				
	ADI Intereses sensoriales inusuales Puntuación Actual	no presente: 24 intereses mostrados: 40	37,5 62,5				
		Cognic GLOBAL CI o ID	74				
	Discapacidad Intelectual asociada	no: 38	38,4				
		si: 61	61,6				
			Muestra (N)	frecuencias (%)	descriptivos (min, max, media y DS)		
		N=99	%	MÍN	MÁX	Rango (media)	DS
Condiciones obstétricas	Edad Gestacional	93		32	48	39,23	2,10
	Peso al nacer	99		2300	4300	3.261,01	485,47
	OCS PRENATALES acumuladas	99		0	6	1,99	1,38
	OCS PERINATALES acumuladas	99		0	6	1,46	1,16
	ESTRÉS puntuación total	99		30	464	149,20	103,17
	Fecundación en vitro	no: 96	96				
		si: 4	4				
	Oxitocina	no: 47	48				
		si: 51	52				
	Vacuna si o no	no: 93	93,9				
		si: 6	6,1				
	Parto inducido	no: 34	34,3				
		si: 65	65,7				
	Alergias durante el embarazo	no: 81	81,8				
		si: 18	18,2				
	Diabetes gestacional	no: 85	87,6				
		si: 12	12,4				
	Infección	no: 67	67,7				
		si: 32	32,3				
	Fármacos	no: 64	64,6				
		si: 35	35,4				
	Cesarea complicada o de emergencia	complicada o de emergencia: 15	15,2				
		no especificada: 14	14,1				
		ausente: 70	70,7				

Tabla 1: Datos sociodemográficos y descriptivos de la muestra.

Relación entre variables independientes y dependientes: análisis bivariados

Tras los análisis exploratorios, encontramos asociaciones o correlaciones estadísticamente significativas entre las siguientes variables:

Dentro de nuestras **variables independientes**, observamos que el estrés maternal durante el embarazo correlaciona positivamente con las complicaciones obstétricas prenatales, cuanto mayor es el estrés, mayor el número de complicaciones obstétricas prenatales (N=99, $r=0.2$ y $p=0.048$).

Tras analizar la **relación entre las variables independientes y las dependientes** se obtuvieron los siguientes resultados:

El estrés maternal se relaciona positivamente con la **conducta estereotipada**, o sea cuanto mayor el estrés mayor es la conducta estereotipada en el individuo, tanto evaluado con la subescala de conducta estereotipada del cuestionario RBS (N=95, $r=0.244$ $p=0.017$), como con el criterio del DSM-V de patrones de conducta, intereses y actividades restrictivos, repetitivos y estereotipados (N=96, $U=583$ $p=0.017$). De igual manera, ambas variables correlacionan con el número de complicaciones obstétricas prenatales ($r=0,265$ $p=0,01$ y $U=606,5$ $p=0,025$ respectivamente).

Hay una tendencia, cuanto mayor el estrés mayor las **dificultades de interacción social recíproca**, evaluado tanto con la subescala del ADI-R (N=97, $r=0.188$ $p=0.066$), como con el DSM-V (N=96, $U=646,5$ $p=0,097$) y con la subescala del cuestionario SCQ relativa a dicha área (N=82, $r=0,186$ $p=0,093$).

Por último, se observa una tendencia en la relación entre estrés materno y **hipo/hiperreactividad sensorial**, evaluado con el criterio DSM-V (N=94, $U=832$ $p=0,099$), que a su vez se relaciona de manera estadísticamente significativa con el número de complicaciones obstétricas prenatales (N=94, $U=656$ $p=0,002$). Esta última

variable independiente también se relaciona significativamente con el ítem del ADI-R sobre la presencia de **intereses sensoriales inusuales** (N=64, U=282 p=0,004).

				VARIABLES INDEPENDIENTES					
				Relación con Estrés maternal durante embarazo			Relación con OCS prenatales		
				Mean cognitive index (SD)	U de Mann-Whitney / r Spearman	Sig.	U de Mann-Whitney / r Spearman	Sig.	
				N: 99	/	r=0,2	0,048	/	/
VARIABLES INDEPENDIENTES	OCS prenatales		99	/	r=0,2	0,048	/	/	
VARIABLES DEPENDIENTES	Conducta repetitiva y estereotipada	RBS subescala conducta estereotipada	95	/	r=0,244	0,017	r=0,265	0,010	
		ADI-R C (Patrones de Conducta Restringidos, Repetitivos y Estereotipados)	96	/	r=-0,002	0,979	r=0,199	0,052	
		dsm-V Patrones repetitivos restringidos conducta actividades intereses	si: 72	162,74	U=583	0,017	U=606,5	0,025	
			no: 24	118,79					
	Interacción social recíproca	dsm-V Comunic e Interacc Social	si: 73	138,26	U=646,5	0,097	U=798	0,714	
			no: 23	194,57					
		SCQ subescala Interacción social	82	/	r=-0,186	0,093	r= -0,092	0,409	
		ADI-R A (Alteraciones cualitativas en la interacción social recíproca)	97	/	r=0,188	0,066	r= 0,102	0,316	
	Intereses sensoriales inusuales	ADI Intereses sensoriales inusuales ACTUAL	si: 40	147,38	U=455,5	0,734	U=282	0,004	
			no: 24	166,04					
		DSM-V 4. Hiper- o hipo-reactividad sensorial o interés inusual en aspectos del entorno	si: 58	162,24	U=832	0,099	U=656	0,002	
			no: 36	134,78					

Tabla 2: resultados bivariados significativos (correlaciones y/o asociaciones entre variables dependientes e independientes) en la muestra. Las relaciones estadísticamente significativas p<0.05 se marcan en rojo; las tendencias hacia la significación p<0.099 se marcan en naranja.

Discusión de resultados:

Nuestro estudio correlaciona las variables independientes estrés materno durante el embarazo y complicaciones obstétricas pre y perinatales con las variables dependientes de sintomatología y gravedad TEA y de sintomatología asociada (capacidad intelectual, nivel lingüístico). De esta manera, hemos observado que mayores niveles de estrés materno durante el embarazo se relaciona con mayor número de complicaciones obstétricas prenatales, con mayor presencia de conducta estereotipada y repetitiva; así como aparece una tendencia con mayores dificultades de interacción social recíproca. Una mayor tasa de complicaciones obstétricas prenatales también se relacionaba con una mayor presencia de conducta estereotipada y repetitiva así como de intereses sensoriales inusuales.

Respecto a las características de la muestra incluida en este estudio, el sexo fue mayoritariamente masculino, coincidiendo con otros estudios como el de Cole-Lewis (2014)⁵ que expone que hay diferencias de sexos con mayor prevalencia en niños que en niñas, habiéndose reportado un riesgo significativamente mayor de TEA en varones, en un factor de aproximadamente 4:1²⁹. Existen bases teóricas y empíricas para pensar que los factores estresantes pre y perinatales pueden dar lugar a TEA con mayor frecuencia en los hombres, ya que hay evidencia de que el feto masculino y el bebé son biológicamente más vulnerables al estrés prenatal que los fetos y bebés femeninos⁶.

En nuestra muestra, el 50% de los sujetos no ha desarrollado lenguaje fluido, dándose ausencia total de lenguaje verbal en el 14%. Esa variable relaciona con la literatura existente. Según el artículo de Kinney (2008)⁶ los déficits cualitativos en el desarrollo de la comunicación, particularmente el lenguaje hablado, son un segundo síntoma esencial del TEA. Aunque en nuestro estudio no se encontró relación estadísticamente significativa entre el nivel de estrés maternal durante el embarazo y el nivel del

lenguaje de la descendencia, si fue así en el estudio longitudinal de Laplante³⁰, donde observaron que la exposición prenatal a un alto nivel de estrés objetivo causado por la tormenta de hielo que azotó el sur de Quebec en enero de 1998 se asoció con un rendimiento de las pruebas de lenguaje significativamente peor a los 2 años en el Inventario de Desarrollo de Comunicación MacArthur, lo que representa el 12% de la variación en la capacidad de lenguaje productivo ($p<0.01$) y 17% de capacidad de lenguaje receptivo ($p<0.01$).

El 7% de la muestra tiene un diagnóstico definitivo de epilepsia, menor a lo reportado en la bibliografía³¹ donde se señala que la epilepsia se encuentra en aproximadamente un tercio de las personas con TEA, en comparación con una prevalencia de solo 2% a 3% en la población general. En relación con el objetivo de nuestro estudio, no hemos observado relación estadística entre los niveles de estrés durante el embarazo y el posterior desarrollo de epilepsia en la descendencia. Sin embargo, varios estudios experimentales con animales de laboratorio sí han reportado que el estrés prenatal produce riesgo significativamente mayor de desarrollar convulsiones después del nacimiento. Por ejemplo, en el estudio de Edwards (2002)³² encontraron que el estrés prenatal en ratas a la susceptibilidad a las convulsiones en ratas lactantes y adultas. Frye y Bayon (1999)³³ descubrieron que la descendencia de ratas prenatalmente estresada tenía más ataques parciales y más ataques clónicos tónicos de larga duración que las ratas control.

En torno al 60% de nuestra muestra presenta discapacidad intelectual, cifras cercanas al 70% reportado en la bibliografía³⁴. En nuestra muestra, no encontramos relación entre el estrés materno durante el embarazo o las complicaciones obstétricas y el posterior desarrollo cognitivo de la descendencia, al contrario de lo reportado por otros estudios. En un estudio longitudinal³⁵ encontraron asociaciones significativas entre el estrés prenatal y el desarrollo cognitivo de los bebés, con una disminución promedio de ocho puntos en el Índice de Desarrollo Mental (MDI) de las Escalas de Bayley a los

8 meses. Además, los niveles más altos de cortisol salival materno durante el embarazo tardío predijeron puntuaciones de desarrollo cognitivo más bajas en los lactantes, así como niveles más pobres (14,6% de la varianza) de adaptabilidad informada por la madre en los lactantes. Otro autor, Kronenberg (2006)³⁸, asoció la preeclampsia con deficiencias en el rendimiento cognitivo y motor en preescolar y en los primeros años escolares.

Respecto a los resultados obtenidos derivados de nuestra hipótesis de trabajo, se observó cómo **la presencia de complicaciones obstétricas prenatales durante el embarazo** se relacionaba con **comportamientos restrictivos, estereotipados y repetitivos**, en línea con lo reportado en el artículo de Wallace (2008)¹¹ donde hallaron que diversas variables obstétricas como la hipertensión o la preeclampsia, entre otras, se asociaban con mayor presencia de conductas repetitivas en los sujetos con TEA. En su estudio relatan que además puede haber un ciclo de retroalimentación en el cual las anormalidades relacionadas con el feto resultan en complicaciones del embarazo que causan más daño al feto. Los experimentos con animales han demostrado que complicaciones obstétricas, como las cesáreas, a su vez pueden producir anormalidades en el comportamiento postnatal que se parecen a las observadas en sujetos TEA, como el aumento del retraimiento social y la estereotipia conductual⁵⁵.

Por otro lado, en nuestro estudio también se observó cómo **la presencia de complicaciones obstétricas prenatales durante el embarazo** se relacionaba con **intereses sensoriales inusuales**. Dado que no hay datos que respalden estos resultados en la bibliografía anterior, es de interés que se estudiase esta posible relación en futuros estudios para ver si nuestros resultados se verían replicados.

En relación a las asociaciones encontradas respecto de nuestra variable principal, el **estrés maternal durante el embarazo**, en primer lugar, observamos cómo mayor

nivel de estrés se relaciona con mayor número de **complicaciones obstétricas prenatales**. Estos resultados se añaden a los ya reportados previamente por la bibliografía, donde los efectos adversos del estrés prenatal también incluyen aborto espontáneo, complicaciones pre y perinatales como mayor riesgo de hipoxia y hemorragia cerebral en el recién nacido, anomalías congénitas y anormalidades neurológicas e inmunológicas^{6, 52, 53}. Del mismo modo, experimentos con animales y humanos muestran que el estrés pre o perinatal pueden causar complicaciones obstétricas. Por ejemplo, el peso al nacer puede reducirse en animales de laboratorio al exponer a una madre embarazada a estresores ambientales o al inyectarle glucocorticoide⁴⁹. Los experimentos con mamíferos han demostrado que las perturbaciones ambientales estresantes durante el parto también pueden interrumpir y retrasar significativamente el parto^{50, 51}.

Además de estar relacionado con mayores tasas de complicaciones obstétricas, la bibliografía añade que el estrés prenatal también puede tener una variedad de efectos sobre el desarrollo del cerebro, incluyendo, por ejemplo, mielinización tardía, sensibilidad elevada de la amígdala a los glucocorticoides y desarrollo anormal del sistema dopaminérgico^{47, 48, 36}. Lee (2015)³⁹ relata que los roles de los anticuerpos reactivos en el cerebro y otras moléculas inmunes son de gran interés para comprender la exposición prenatal de manera más amplia. En muchos entornos, el estrés crónico se considera un inmunosupresor. En un ensayo clínico se mostró que la provisión de apoyo emocional a las mujeres durante el trabajo de parto y el parto puede reducir significativamente la incidencia de complicaciones obstétricas perinatales⁵⁴.

En nuestra muestra, mayores niveles de **estrés materno durante el embarazo** se relacionan con mayor presencia de **conducta estereotipada y repetitiva**. En la literatura¹¹ se ha observado que antecedentes de depresión en los padres, si bien no hacen alusión a que dichos antecedentes fueran durante el embarazo, se asociaban

con mayor presencia de conductas repetitivas. En otro estudio, sí observan una relación directa entre estrés materno durante el embarazo y mayor presencia de dichas conductas restrictivas y repetitivas⁴². Luescher (2000)⁴⁶ concluyó que la exposición a ambientes psicológicamente estresantes y la presencia de un temperamento ansioso en un individuo contribuyen a aumentar las tasas de comportamiento compulsivos. El estrés prenatal tiende a excitar a las personas cuando se enfrentan a estímulos postnatales novedosos o desafiantes. Las personas que están hiper-excitadas son, a su vez, más propensas a participar en comportamientos motores estereotipados.

Por otro lado, en nuestra muestra, mayores niveles de **estrés materno durante el embarazo** tienden a relacionarse con mayores **dificultades de interacción social recíproca**. En la bibliografía aparecen resultados contradictorios al respecto. Mientras que algunos, en contra de lo esperado, observan una relación entre antecedentes de ansiedad parental y una menor sintomatología en las áreas social y comunicativa, otros demuestran que el estrés en el embarazo por causas ambientales se relacionaron con una peor teoría de la mente en el desarrollo infantil⁴³. Tal como explican Baum (2015)⁴⁴ y Baron-Cohen (1989)⁴⁵, dificultades en el desarrollo de la Teoría de la Mente implican que las personas con TEA tienen una capacidad disminuida para imaginar motivos y sentimientos fuera de su propia mente conllevando déficits en las interacciones sociales recíprocas. También se ha encontrado repetidamente en modelos animales que el estrés prenatal aumenta las tasas de interacción social anormal^{65, 66, 67}.

A través de experimentos con animales de laboratorio se ha podido profundizar en las bases biológicas de los efectos que parecen tener el estrés materno durante el embarazo en el desarrollo neurológico de la descendencia. De esta manera, se ha sugerido que el estrés prenatal puede interrumpir el desarrollo del cerebro a través de varios mecanismos³⁶. Los efectos neuro inflamatorios representan un mecanismo. El

estrés prenatal también puede (a) reducir la circulación uterina y placentaria, induciendo hipoxia fetal; (b) estimular la liberación de hormonas de estrés materno que pueden atravesar la placenta y alterar el desarrollo del eje HPA; (c) producir complicaciones de embarazo y parto; y (d) tienen efectos epigenéticos sobre la expresión de genes implicados en la respuesta al estrés. El estrés también puede (e) alterar los patrones normales de exposición prenatal a las hormonas sexuales que programan las diferencias sexuales típicas en la estructura y función del cerebro, que programan las diferencias sexuales típicas en la estructura y función del cerebro, que tienden a ser atípicas en niños con TEA.

Según la evidencia reciente, hasta un 40-50% de la varianza de los TEA puede estar determinada por factores ambientales³⁷. Hadjakacem (2016)¹⁰ subraya que no se debe concentrar en un único factor sino en la combinación de varios factores. Recalca la importancia de no tomar dichos resultados como causales, dándole importancia a investigar los efectos de múltiples factores sobre el autismo, así como la combinación con otros cofactores tanto ambientales como genéticos para constituir un síndrome autista.

Conclusiones:

Delante de los resultados concluimos que en nuestra muestra se relaciona mayores niveles de estrés materno durante el embarazo con una mayor presencia de complicaciones obstétricas prenatales, así como con las conductas estereotipadas y dificultades en las interacciones sociales recíprocas en el Trastorno del Espectro del Autista (TEA).

Referencia Bibliográficas:

- 1 American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub
- 2 American Psychiatric Association. (1994). DSM-IV. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4 ed. Washington DC: APA de los trastornos mentales. Texto Revisado. (4 ed.). Barcelona: Masson.
- 3 World Health Organization. (1992). International statistical classification of diseases and related health problems: 10th revision (ICD-10). <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd>.
- 4 Parellada, M., Penzol, M. J., Pina, L., Moreno, C., González-Vioque, E., Zalsman, G., & Arango, C. (2014). The neurobiology of autism spectrum disorders. *European Psychiatry*, 29(1), 11-19.
- 5 Cole-Lewis, H. J., Kershaw, T. S., Earnshaw, V. A., Yonkers, K. A., Lin, H., & Ickovics, J. R. (2014). Pregnancy-specific stress, preterm birth, and gestational age among high-risk young women. *Health Psychology*, 33(9), 1033.
- 6 Kinney, D. K., Munir, K. M., Crowley, D. J., & Miller, A. M. (2008). Prenatal stress and risk for autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(8), 1519-1532.
- 7 Gluckman, P. D., & Hanson, M. A. (2006). The developmental origins of health and disease. In *Early life origins of health and disease* (pp. 1-7). Springer, Boston, MA.
- 8 Swanson, J. M., Entringer, S., Buss, C., & Wadhwa, P. D. (2009, September). Developmental origins of health and disease: environmental exposures. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 27, No. 05, pp. 391-402). © Thieme Medical Publishers.
- 9 Wadhwa, P. D., Buss, C., Entringer, S., & Swanson, J. M. (2009, September). Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 27, No. 05, pp. 358-368). © Thieme Medical Publishers.

- 10 Hadjkacem, I., Ayadi, H., Turki, M., Yaich, S., Khemekhem, K., Walha, A., ... & Ghribi, F. (2016). Prenatal, perinatal and postnatal factors associated with autism spectrum disorder. *Jornal de pediatria*, 92(6), 595-601.
- 11 Wallace, A.E., Anderson, G.M. & Dubrow, R. Obstetric and Parental Psychiatric Variables as Potential Predictors of Autism Severity. *J Autism Dev Disord* 38, 1542–1554 (2008).
- 12 Doyle, C., & Cicchetti, D. (2018). Future directions in prenatal stress research: Challenges and opportunities related to advancing our understanding of prenatal developmental origins of risk for psychopathology. *Development and Psychopathology*, 30(3), 721-724.
- 13 Chengzhong Wang et al. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism. Systematic Review and Meta-Analysis. 2017, China.
- 14 Schmidt, R. J. (2013) "The Early Life Exposures Assessment Tool (ELEAT) for Autism" Conference: 2013 International Meeting for Autism Research.
- 15 Lewis SW, Murray RM. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1987; 21: 413-421.
- 16 Holmes, T. H., & Rahe, R. H. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of psychosomatic research*.
- 17 Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P., Risi, S., Gotham, K., & Bishop, S. (2012). Autism diagnostic observation schedule—2nd edition (ADOS-2). Los Angeles, CA: Western Psychological Corporation.
- 17 Gotham K, Pickles A, Lord C. Standardizing ADOS scores for a measure of severity in autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders* 2009; 39:693-705.
- 18 Hus V, Lord C. The autism diagnostic observation schedule, module 4: revised algorithm and standardized severity scores. *Journal of autism and developmental disorders* 2014; 44:1996-2012.
- 19 Rutter M, Le Couteur A, Lord C. ADI-R: Entrevista para el diagnóstico del autismo-revisada: TEA; 2006.

- 20** Rutter, M., Bailey, A., & Lord, C. (2003). SCQ. The Social Communication Questionnaire. Torrance, CA: Western Psychological Services.
- 21** Wechsler, D. (2008). WAIS-IV. Escala de Inteligencia de wechsler para Adultos-IV. Manual Técnico y de interpretación. Madrid: Pearson.
- 22** Wechsler, D. (2003). WISC-IV technical and interpretive manual. SanAntonio,TX. Psychological Corporation.
- 23** Wechsler, D. (2012). Wechsler preschool and primary scale of intelligence—fourth edition. The Psychological Corporation San Antonio, TX.
- 24** Wechsler, D., & Naglieri, J. A. (2006). Wechsler nonverbal scale of ability: WNV. San Antonio, TX: PsychCorp.
- 25** Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Saulnier, C. A. (2016). Vineland adaptive behavior scales, (Vineland-3). Antonio: Psychological Corporation.
- 26** Lam, K. S., & Aman, M. G. (2007). The Repetitive Behavior Scale-Revised: independent validation in individuals with autism spectrum disorders. Journal of autism and developmental disorders, 37(5), 855-866.
- 27** Owens JA, Dalzell V. Use of the 'BEARS' sleep screening tool in a pediatric residents' continuity clinic: a pilot study. Sleep Medicine. 2005; 6(1):63-9
- 28** Schmulson, Max. Algoritmos de la Fundación de Roma para Diagnóstico de Síntomas Gastrointestinales Comunes en español. Revista de Gastroenterología de Méjico, Páginas 369-527. Vol. 75. Núm. 4. Octubre, 2010.
- 29** Fombonne, E. Epidemiología de los trastornos generalizados del desarrollo. Nuevos desarrollos en autismo: el futuro es hoy. Madrid: APNA-IMSERSO, 21-43. 2005.
- 30** Laplante, D.P., Barr, R.G., Brunet, A., Du Fort, G.G., Meaney, M.L., Saucier, J.F., & King, S. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers. Pediatric research, 56(3), 400-410. 2004.

- 31** Minshew, N., Sweeney, J., Bauman, M., Webb, S.J. Neurological aspects of autism. In: Volkmar, F.R., Paul, R., Klin, A., Cohen, D. (Eds). Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders. 3rd edition. Wiley, Hoboken, 473-514. 2005.
- 32** Edwards, H.E., Dortok, D.I., Tam, J., Won, D., Burnham, W. M. Prenatal stress alters seizure thresholds and the development of kindled seizures in infant and adult rats. *Hormones and Behavior* 42 (4), 437-447. 2002.
- 33** Frye, C.A., Bayon, L.E. Prenatal stress reduces the effectiveness of the neurosteroid 3 alpha, 5 alpha-THP to block kainic-acid-induced seizures. *Developmental Psychobiology* 34(3), 227-234. 1999.
- 34** Chakrabarti, S., Fombonne, E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 285(24), 3093-3099. 2001.
- 35** Buitelaar, J.K., Huizink, A.C., Mulder, E.J., de Medina, P.G., Visser, G.H. Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobiology of Aging* 24(Suppl.1), S53-S60. 2003.
- 36** Mulder, E.J., Robles de Medina, P.G., Huizink, A.C., Van den Bergh, B.R., Buitelaar, J.K., Visser, G.H. Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Human Development* 70 (1-2), 3-14. 2002.
- 37** Modabbernia, A., Velthorst, E. & Reichenberg, A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Molecular Autism* 8, 13. 2017.
- 38** Kronenberg, M. E., Raz, S., & Sander, C. J. Neurodevelopmental outcome in children born to mothers with hypertension in pregnancy: The significance of suboptimal intrauterine growth. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(3), 200–206. 2006.

- 39** Lee BK, Magnusson C, Gardner RM, Blomström Å, Newschaffer CJ, Burstyn I, et al. Maternal hospitalization with infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* 2015; 44:100–5.
- 40** Romero-González M, et al. Relación entre estrés y malestar psicológico de los padres y problemas emocionales y conductuales en niños preescolares con trastorno del espectro autista. *An Pediatr (Barc)*. 2020.
- 41** I. Yorke, P. White, A. Weston, M. Rafla, T. Charman, E. Simonoff. The association between emotional and behavioral problems in children with autism spectrum disorder and psychological distress in their parents: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord.*, 48 (2018), pp. 3393-3415
- 42** Varcin, K. J., Alvares, G. A., Uljarević, M., & Whitehouse, A. (2017). Prenatal maternal stress events and phenotypic outcomes in Autism Spectrum Disorder. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 10(11), 1866–1877.
- 43** Simcock, G., Kildea, S., Elgbeili, G., Laplante, D. P., Cobham, V., & King, S. (2017). Prenatal maternal stress shapes children's theory of mind: the QF2011 Queensland Flood Study. *Journal of developmental origins of health and disease*, 8(4), 483–492.
- 44** Baum, S. H., Stevenson, R. A., & Wallace, M. T. (2015). Behavioral, perceptual, and neural alterations in sensory and multisensory function in autism spectrum disorder. *Progress in neurobiology*, 134, 140–160.
- 45** Baron-Cohen S. The theory of mind hypothesis of autism: a reply to Boucher. *The British journal of disorders of communication*. 1989; 24:199–200. [PubMed: 2605111]
- 46** Luescher, A. Compulsive behavior in companion animals. In: Houpt, KA., editor. *Recent advances in companion animal behavior problems*. 2000. International Veterinary Information Service.

- 47** Glover V. Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child. *The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science* 1997;171:105–106.
- 48** Herrenkohl LR. Prenatal stress disrupts reproductive behavior and physiology in offspring. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1986;474:120–128.
- 49** Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;186(4):843–849.
- 50** Lawrence AB, Petherick JC, McLean K, Gilbert CL, Chapman C, Russell JA. Naloxone prevents interruption of parturition and increases plasma oxytocin following environmental disturbance in parturient sows. *Physiology & Behavior* 1992;52(5):917–923.
- 51** Newton N, Peeler D, Newton M. Effect of disturbance on labor: An experiment with 100 mice with dated pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1968;101(8):1096–1102.
- 52** Lobel M, DeVincent CJ, Kaminer A, Meyer BA. The impact of prenatal maternal stress and optimistic disposition on birth outcomes in medically high-risk women. *Health Psychology* 2000;19(6):544– 553.
- 53** Talge NM, Neal C, Glover V. the Early Stress, Translational Research and Prevention Science Network: Fetal and Neonatal Experience on Child and Adolescent Mental Health. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: How and why? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 2007;48(3–4):245–261.
- 54** Kennell J, Klaus M, McGrath S, Robertson S, Hinkley C. Continuous emotional support during labor in a US hospital: A randomized controlled trial. *JAMA : the Journal of the American Medical Association* 1991;265(17):2197–2201.

- 55** Laviola G, Adriani W, Rea M, Aloe L, Alleva E. Social withdrawal, neophobia, and stereotyped behavior in developing rats exposed to neonatal asphyxia. *Psychopharmacology* 2004;175(2):196–205.
- 56** Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health*. 2012; 11:42.
- 57** Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: A population study. *Archives of General Psychiatry* 2004;61(6):618–627.
- 58** Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology* 2002;13 (4):417–423.
- 59** Juul-Dam N, Townsend J, Courchesne E. Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics* 2001;107 (4):E63.
- 60** Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: Perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American Journal of Epidemiology* 2005;161(10):916–925.
- 61** Nelson KB. Prenatal and perinatal factors in the etiology of autism. *Pediatrics* 1991;87(5 Pt 2):761–766.
- 62** Torrey EF, Hersh SP, McCabe KD. Early childhood psychosis and bleeding during pregnancy: A prospective study of gravid women and their offspring. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia* 1975;5(4):287–297.
- 63** Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol*. 2012; 233: 102-111.

- 64** Kingston D, McDonald S, Austin MP, Tough S (2015) Association between Prenatal and Postnatal Psychological Distress and Toddler Cognitive Development: A Systematic Review. *PLOS ONE* 10(5): e0126929.
- 65** Clarke AS, Soto A, Bergholz T, Schneider ML. Maternal gestational stress alters adaptive and social behavior in adolescent rhesus monkey offspring. *Infant Behavior and Development* 1996;19(4):451– 461.
- 66** Weinstock M. Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1997;21(1):1–10.
- 67** Takahashi LK, Haglin C, Kalin NH. Prenatal stress potentiates stress-induced behavior and reduces the propensity to play in juvenile rats. *Physiology & Behavior* 1992;51(2):319–323.
- 68** O'Connor TG, Heron J, Golding J, Glover V. ALSPAC Study Team. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: A test of a programming hypothesis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 2003;44(7):1025–1036.
- 69** Glover V. Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; what needs to be done. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014; 28: 25–35.
- 70** Monk C, Spicer J, Champagne FA. Linking prenatal maternal adversity to developmental outcomes in infants: the role of epigenetic pathways. *Dev Psychopathol.* 2012; 24: 1361–1376.
- 71** Shonkoff JP, Garner AS, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependant Care, and Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics.* 2012; 129: e232–246.

- 72** Cao-Lei L, Massart R, Suderman MJ, Machnes Z, Elgbeili G, Laplante D, et al. DNA methylation signatures triggered by prenatal maternal stress exposure to a natural disaster: Project Ice Storm. PLoS One. 2014; 9: e107653.